

A fibrátok szerepe a zsírsanyagcsere zavarok kezelésében

Illyés László dr., Seres Ildikó dr., Paragh György dr.*

Szt. Ferenc Kórház, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály és Lipid Ambulancia, Miskolc,

*Debreceni Egyetem OEC, I. Belklinika, Anyagcsere Tanszék, Debrecen

A szerzők irodalmi adatok alapján összefoglalják a fibrátok komplex hatását az atherogén dyslipidaemiára, érintve a hemostázisológiai folyamatokra kifejtett jótékony hatásukat is. Ennek kapcsán áttekintést nyújtanak a molekulár-biológiai háttérrel, a peroxisoma proliferator activated receptor alfa (PPAR- α) szerepéről. A nagy intervenció tanulmányok eredményeinek ismertetésével felhívják a figyelmet a hypertrigliceridaemia jelentőségére az atherosclerosis kialakulásában és a folyamat progressziójában. A nemzetközi társaságok ajánlásai alapján jelenleg érvényben lévő célértékek ismertetése után, a hazánkban forgalomban lévő fibrátokról nyújtanak áttekintést.

A XX. század második felében, az iparilag fejlett országokban a szív- és érrendszeri megbetegedések okozta korai halálozás számarányát tekintve jelentősen megnövekedett, és vezető kóroki tényezővé vált (9). Magyarországon az 1970-es években még az Európai Közösség országaihoz hasonló morbiditási és mortalitási mutatók voltak a jellemzők. Az elmúlt évtizedekben viszont a trendek jelentős mértékben megváltoztak. Nyugat-Európában egyenletesen csökkenő tendencia állapítható meg, míg Magyarországon folyamatos emelkedés észlelhető. Némileg reményt keltő, hogy az 1990-es évek közepétől ez a kedvezőtlen folyamat hazánkban is megtörni látszik (15). A kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásában a kockázati tényezők jelentősége jórészt tisztázódott. Bizonyított tényré vált, hogy a lipid abnormalitásoknak kitüntetett szerepük van az érmeleszedés kialakulásában és a folyamat progressziójában.

A fibrátok hatásának molekulár-biológiai alapjai

Régóta ismert a fibrátoknak a lipidanyagcsere zavaraira kifejtett kedvező hatása mellett a szénhidrát anyagcserére és a hemostázisra kifejtett jótékony hatása is. Az elmúlt évek alapkutatásai adták meg a magyarázatot erre a komplex folyamatra. Kiderült ugyanis, hogy a fibrátok a nukleáris receptorokon, az ún. peroxisoma proliferator activated receptoron (PPAR- α) keresztül hatnak. Egy másik nukleáris receptorral, a retinoiddal (RXR) heterodimert képezve képesek hatni a peroxisoma proliferator response element-re (PPRE), amelynek aktivációja a transzkripció szintjén gátolja az apo C III fehérje termelődését, fokozza a lipoproteinlipáz-gén és az apo A I és A II-nek, a HDL fő apolipoproteinjének a termelődését (11). Az apo C III expressziójának gátlása révén – mivel ez a lipoproteinlipáz inhibitora – fokozódik a lipolízis, csökkentve a trigliceridekben gazdag partikulumok jelenlétét a keringésben (12). Jelen ismereteink szerint az atherosclerosis kialakulásában és progressziójában kulcsfontosságú az LDL-koleszterin. Kiderült azonban, hogy ezen heterogén lipoprotein csoporton belül kitüntetett szerepe van a small dense LDL-nek, amely bizonyos betegségekben (pl. diabetes mellitus, ISZB) akár 80%-át teszi ki az összes LDL molekulának. A small dense LDL oxidációra rendkívül érzékeny, a natív LDL receptorokhoz kevésbé kötődik, viszont a scavenger

receptorokon keresztül korlátlanul bejut a makrofágokba a feed back mechanizmus hiánya miatt. Fibrátok hatására ebből a small dense LDL-ből ún. intermediér LDL alakul ki, amelynek jóval nagyobb az affinitása a negatív visszacsatolás által szabályozott specifikus LDL receptorokhoz. (4) Az apo A I és A II szintézisének stimulálása a HDL szintjének emelkedését eredményezi. Ez azzal a következménnyel jár, hogy fokozódik a perifériás szervek felől a májba irányuló reverz koleszterintranszport (14). A fibrátok képesek fokozni a zsírsavak felvételét a *fatty acid transport protein-en* (FATP) keresztül az izomsejtekbe. A zsírsavakból az acil-KoA-szintetáz (ACS) acil-koenzim A-t szintetizál, amely a későbbiekben oxidálódik, vagy felhasználódik a szénhidrát metabolizmusban. Adatok szólnak amellett, hogy a fibrátok gátolják a leptin és a TNF- α receptor képződést, amely receptorok fokozott aktivitása inzulinrezisztenciát válthat ki. Ennek eredményeként fokozódik a membránon keresztül a glükóztanszport a glükóz-transzportprotein aktiválásán keresztül, valamint normalizálódik az inzulinreceptorok inzulin iránti érzékenysége (2). Egy tanulmányban bezafibrát-kezelés során írtak le inzulinrezisztencia csökkentő hatást, amely az inzulin és a szérumglükóz szint csökkenését eredményezte (8). Más vizsgálatok kimutatták, hogy az antilipémiás szerek közül a fibrátok rendelkeznek fibrinogénszintet csökkentő hatással is. A pontos mechanizmus még nem ismert, de vagy a máj fibrinogén termelésének közvetlen gátlása, vagy az apolipoprotein A módosítása révén érik el ezt az eredményt (5). *Audikovszky és mtsai.* ciprofibráttal végzett vizsgálataik során 21%-os fibrinogénszint csökkenést találtak 3 hónapos kezelést követően (1). Végezetül nem elhanyagolható a fibrátok antiinflammatorikus hatása sem, amelyet valószínűleg szintén a PPAR rendszeren keresztül, az IL-6, a prosztaglandinok és a ciklooxygenáz-2 expressziójának mérséklődésével érnek el (13).

A hipertrigliceridémia jelentősége a multicentrikus vizsgálatok tükrében

Az elmúlt évtizedek nagy regressziós vizsgálatai elsősorban a koleszterinszint csökkentés hatásait elemezték az atherosclerosis folyamatára és a kardiovaszkuláris eredmények alakulására. Az eredmények lenyűgözőek voltak, hiszen a sokat citált, 1994-ben napvilágot látott Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) bebizonyította, hogy 25%-os koleszterinszint csökkentéssel a kardiovaszkuláris halálozás 42%-os, az összes halálozás 29%-os csökkenése érhető el (10). A számarányokat tekintve más vizsgálatok is hasonló eredményekről számoltak be. Minőségi változást jelentett ezekben a törekvésekben, amikor koronarográfia segítségével regisztrálták a változásokat. Kimutatható volt a kontroll csoporthoz képest a coronariasclerosis progressziójának lassulása, és az esetek mintegy harmadában regressziós jelenségek is észlelhetők voltak. Ezzel párhuzamosan egyre több tény szólt amellett, hogy a hipertrigliceridaemia is önálló, független rizikófaktor az ISZB-nél. Grundy

vizsgálatai szerint a hypercholesterinaemia csak az ISZB esetek feléért felelős, a lipidek vonatkozásában (7). Az esetek másik felében az atherogén dyslipidaemia szindróma áll fenn, amelyre a hypertrigliceridaemia mellett az alacsony HDL-koleszterin szint, a határérték összkoleszterin érték (6,2 mM) és a rendkívül atherogén small dense LDL fokozott jelenléte a jellemző. Ez a kedvezőtlen lipid konstelláció gyakran társul egyéb kóros metabolikus és hemostazeológiai állapotokkal.

Kétségtelen tény, hogy fibrátokkal jóval kevesebb kemény végpontú vizsgálat történt, mint a statinokkal, de ennek valószínűsíthető oka, hogy az USA-ban, ahol a legtöbb nagy multicentrikus vizsgálat szerveződik a statinok dominanciája a jellemző. Mérföldkőnek számított a Bezafibrat Coronary Angiographic Intervention Trial (BECAIT), amelyben bezafibrát kezelés mellett koronarográfiával igazolták a coronariastenosis progressziójának csökkenését, úgy, hogy az LDL-koleszterin szint nem változott (3).

Egy másik, szintén bezafibráttal végzett vizsgálatban – Bezafibrate Infarction Prevention Trial (BIP) – a szívizominfarktus és a hirtelen halál incidenciájának a változását elemezték. Azt tapasztalták, hogy a koszorúér-események száma szignifikánsan csökkent (6). A HDL-Cholesterol Intervention Trial-ban (VA-HIT) alacsony HDL-koleszterin szintű, igazolt koronária betegeket kezeltek gemfibrozillal. A placebo csoporthoz képest szignifikánsan, 22%-kal csökkent az ISZB halálozás és a nem fatális infarktusok együttes incidenciája. A DAIS vizsgálatban, amelyet 2. típusú diabéteszesek körében végeztek, angiográfiával igazolták a mikronizált fenofibrát coronariascclerosis progresszióját csökkentő hatását (40%). További kemény végpontú tanulmányok még folyamatban vannak. Ezeknek és a már megkezdett kiértékelése jelentős mértékben hozzájárul a fibrátok hatásának populációsintézi megismeréséhez.

A hypertrigliceridaemia kezelésének irányelvei

Visszatekintve az elmúlt évtizedekre, a nemzetközi társaságok egyre alacsonyabb célértéket határoznak meg a lipid paraméterek vonatkozásában. A jelenleg érvényben lévő ajánlások esetében is további csökkenés és egyszerűsítés várható. Lényeges különbséget kell tennünk abban a tekintetben, hogy a primer vagy a szekunder prevenció körében határozzuk meg ezeket az értékeket. A szekunder prevencióban, amelynek változatlanul kiemelt fontosságot tulajdonítunk, bizonyított iszkémiás szívbetegségben, centrális és perifériás érbetegségben, valamint kóros anyagcsere állapotokban (metabolikus szindróma, 2. típusú cukorbetegség) 1,7 mM feletti triglicerid értéknél indokolt a gyógyszeres kezelés – a diéta ineffektivitása esetén. A rendkívül atherogén small dense LDL felszaporodása ezekben a körökben indokoltá teszi a gyógyszer alkalmazását.

Amennyiben az előbb említett megbetegedések hiányoznak, de legalább két másik rizikófaktorral kell számolnunk, úgy diéta után 2,3 mM érték felett célszerű gyógyszeres kezelést indítanunk.

Ha a hypertrigliceridemia egyedül van jelen, akkor 4,5 mM fölött indokolt a gyógyszeres kezelés elkezdése. Itt szükséges megemlíteni azt a tapasztalati tényt, miszerint az emelkedett triglicerid értékek diétával lényegesen hatékonyabban csökkenthetők, mint hiperkoleszterinemia esetében a koleszterin értékek. 11 mM érték felett sürgető a radikális gyógyszeres kezelés elkezdése, mivel a mikrocirkuláció zavarai miatt a pancreatitis acuta veszélye fenyeget.

A dyslipidaemiák gyógyszeres kezelésének tárgyalásakor fontos hangsúlyozni azt, hogy domináló hypercholesterin-

aemia esetén a statinok, domináló hypertrigliceridaemia esetén pedig a fibrátok az elsőként választandó szerek.

Kevert hyperlipoproteinaemiában (II/B típus) egyértelmű állásfoglalás nincs kidolgozva. Irányelvként azonban elmondható, hogy ha a koleszterin értékek emelkedettsége dominál, a statin, ha a triglicerid értéke, a fibrát a választandó gyógyszer. Itt célszerű megemlíteni, hogy ebben a csoportban kényszerülünk leggyakrabban kombináció (statin – fibrát) alkalmazására.

A cerivastatinnal történt sajnálatos események miatt – amely a gyógyszer kivonását eredményezte – sokan ismételt megkérdőjelezték a kombinációs kezelés szükségességét. Bár a hivatalos állásfoglalások még hiányoznak, saját tapasztalatunkra is hagyatkozva elmondható, hogy megfelelő indikáció esetén, bizonyos laboratóriumi paraméterek (SGOT, SGPT, CK, vesefunkció[!]) rendszeres kontrollja mellett a két gyógyszer-csoport együttes alkalmazása szükséges és bátran vállalható.

Magyarországon a legrégebben forgalmazott fibrát a fenofibrát tartalmú Lipanthyl. Kedvező ára és ismertsége révén ebben a csoportban a forgalma a legmagasabb. A többszöri adagolás viszont a compliance szempontjából kedvezőtlen. A korszerűbb és hatékonyabb mikronizált fenofibrát-nak két változata, a Lipidil és a Fenobrat van forgalomban. Ez utóbbi modern mikropellet technológiával készül. 3. generációs készítmény még a Lipanor (ciprofibrát), amely a közgyógyellátás körében is rendelhető, így sokak számára elérhető. Bezafibrát tartalmú készítmény a Bezalip retard, amely nemzetközi vizsgálatokban bizonyította hatékonyságát (BECAIT, BIP). A gemfibrozil tartalmú szerek közül a Minilip és az Innogem van forgalomban, a VA-HIT vizsgálat óta növekvő népszerűséggel.

Megbeszélés

Egy jelenleg még folyamatban lévő felmérésben (Illyés és mtsai.) háziorvosok körében vizsgálják bizonyos betegcsoportokban a lipid paraméterek „megnézettségét” a kezelt arányát és a kezelés hatékonyságát. Az eddig rendelkezésre álló adatok alapján megállapítható, hogy a kezelést igénylő esetek kétharmadában nem történik gyógyszeres kezelés, a kezelt körében a célértéket pedig a betegek kevesebb, mint 10%-a éri el. A fibrát-statin arány 50%-50%. A bevezetőben említett kedvezőtlen hazai tendenciák miatt elengedhetetlen a veszélyeztetett betegcsoportok lipid abnormalitásainak ismerete, az antilipémiás kezelés kiterjesztése és hatékonyságának fokozása.

Irodalom: 1. Audikovsky M., Pados Gy., Debreczeni L. és mtsai.: Ciprofibrat (Lipanor) kedvező hatása a lipid, a fibrinogén és az atherogén small dense LDL szintekre, metabolikus szindrómás betegekben. Háziorvos Továbbképző Szemle 4, 139-141, 1999. – 2. Couillard C., Mauriege, P., Prud'homme D. és mtsai.: Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. Diabetologia 40, 1178-1184, 1997. – 3. Ericsson C. G., Hansten A., Nilsson J. és mtsai.: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 347, 849-53, 1996. – 4. Erkelens D. W., Chen C., Mitchell C. D. és mtsai.: Studies of the interaction between apolipoproteins A and C and triacyl glycerol-rich particles. Biochem. Biophys. Acta 665, 221-223, 1981. – 5. Ernst E., Resch K. L.: Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. Eur. Heart J. 16 (suppl. A), A47-A53, 1995. – 6. Goldbourt U., Behor S., Reicher-Reiss H. és

- mtsai.: Rationale and design of a secondary prevention trial increasing serum high-density lipoprotein cholesterol and reducing triglycerides in patient with clinically manifest atherosclerotic heart disease (the bezafibrate infarction prevention trial). *Am. J. Cardiol.* 71, 909-915, 1993. – 7. Grundy S. M.: Nutrition and atherogenic dyslipidaemia. *Xth Int. Symp. on Atherosclerosis*, Montreal, 1994. – 8. Inoue I., Takahashi K., Katayama S. és mtsai.: Improvement of glucose tolerance by bezafibrate in non-obese patients with hyperlipidaemia and impaired glucose tolerance. *Diab. Res. Clin. Pract.* 25, 199-205, 1994. – 9. Lopez A. D.: Who dies of what? A comparative analysis of mortality conditions in developed countries around 1987. *Wld. Hlt. Statist. Quart.* 43, 105-114, 1990. – 10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344, 1383-9, 1994. – 11. Schoonjans K., Staels B., Anwerx J.: Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J. Lipid. Res.* 37, 907-925, 1996. – 12. Staels B., Vu-Dac N., Kosykh V. és mtsai.: Fibrates down-regulate apolipoprotein C III expression independent of induction of peroxisomal acyl co-enzyme A oxidase. *J. Clin. Invest.* 85, 705-712, 1995. – 13. Staels B., Koenig W., Habib A. és mtsai.: Activation of human aortic smooth-muscle cells inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature* 393, 790-793, 1998. – 14. Tall A. R.: An overview of reverse cholesterol transport. *Eur. Heart. J.* 19, A31-A35, 1998. – 15. V. Hajdú P., Ádány R.: Keringési rendszer okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban, 1970-1997. *Orv. Hetil.* 141 (12), 601-607, 2000.